

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-510180

(43) 公表日 平成10年(1998)10月6日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 B 5/14

3 1 0

A 6 1 B 5/14

3 1 0

// G 0 1 N 21/35

G 0 1 N 21/35

Z

33/49

33/49

K

33/66

33/66

A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁)

(21) 出願番号 特願平8-517654
 (86) (22) 出願日 平成7年(1995)11月30日
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)6月6日
 (86) 国際出願番号 PCT/US95/15567
 (87) 国際公開番号 WO96/17546
 (87) 国際公開日 平成8年(1996)6月13日
 (31) 優先権主張番号 08/353,099
 (32) 優先日 1994年12月9日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, J P

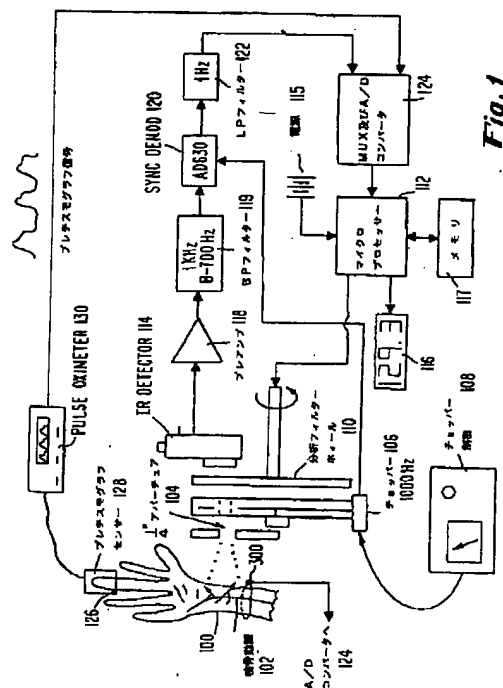
(71) 出願人 オプティスキャン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94501アラメダ・スイート101・アトランティック・アベニュー1105
 (72) 発明者 ブレイグ, ジェイムズ・アール
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94501アラメダ・スイート101・アトランティック・アベニュー1105・オプティスキャン・インコーポレーテッド内
 (74) 代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 温度補償を備えた自己発光非侵襲性赤外分光光度計

(57) 【要約】

この発明は、非侵襲的にグルコース、エチルアルコール及び他の血液成分を監視するための方法及び装置である。熱として人によって放出された長波長赤外エネルギーが、監視され、そして血液における特定成分の赤外吸収が、これらの成分に対する特性赤外吸収波長(110)において測定(114)される。測定は、好ましくは、心周期の心収縮及び心拡張期と同期(124)され、その結果、静脈と組織によって生じた信号寄与は、検出信号の比が取られた時、取り消される。同期が行われないならば、分光光度計は、動脈、静脈及び組織成分濃度を同時に測定する。脈管付属肢の如く、赤外発光源の内部「黒体」エネルギーレベルが、測定(300)され、そして濃度計算における温度従属効果を補償するために使用される。内部エネルギーレベル比は、実際の測定エネルギーに対して比を取られる。



【特許請求の範囲】

1. 人の脈管付属肢からの赤外発光を検出するための手段と、

赤外エネルギー源として該検出手段によって検出された該赤外発光を使用して、

人の血液の少なくとも一つの所定の成分の赤外吸収を決定するための手段と、

該赤外発光が該検出手段によって検出された、該脈管付属肢の点における該人の体内温度を測定するための手段と、

該決定手段によって決定された赤外吸収からの該少なくとも一つの所定の成分の濃度を計算し、濃度計算における温度従属効果を説明するために、該温度測定手段によって測定された体内温度に応じて、計算濃度を調整するための処理手段とを具備する非侵襲性赤外分光光度計。

2. 人の心周期の心収縮期及び心拡張期フェーズと該検出手段による該赤外発光の検出を同期させるための同期手段をさらに具備する請求の範囲1に記載の分光光度計。

3. 該温度測定手段が、人の腕の周りに巻き付けられたRTDを具備する請求の範囲1に記載の分光光度計。

4. 該温度測定手段が、さらに、該RTDを覆うために、人の腕の周りに巻き付けられた絶縁材料をさらに具備する請求の範囲3に記載の分光光度計。

5. 該処理手段が、式

$$I / I_0 = e^{-CLX}$$

に従い、少なくとも一つの所定成分の濃度Cを計算し、ここで、Lは、該脈管付属肢内の該赤外発光の起点からその検出手段へのパス長であり、Xは、実験的に決定された消光率であり、Iは、該検出手段によって検

出された赤外発光であり、そしてI₀は、Planckの式

$$I_0 = T_R * \epsilon * \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)}$$

から定義された該脈管付属肢内の入射エネルギーであり、ここで、T_Rは、該少なくとも一つの所定成分を通過するフィルターの透過係数であり、εは、皮膚の放射率であり、C₁=3.74×10⁴、C₂=1.438×10⁴であり、Tは、

該赤外発光の該起点における該人の体内温度であり、そしてλは、該フィルターの波長である請求の範囲1に記載の分光光度計。

6. 人の血液における少なくとも一つの所定の成分の濃度を決定するための非侵襲性赤外分光光度計において、

少なくとも2.0 μmのn個の異なる波長を含む波長範囲において人によって放出された赤外エネルギーを検出するための手段であり、該赤外エネルギーは、該少なくとも一つの所定の成分によって別様に吸収された該n個の波長の各々におけるエネルギーを含み、これにより、各所定の成分は、該n個の波長の少なくとも一つにおいて赤外エネルギーを容易に吸収し、該n個の波長の別の波長において赤外エネルギーを最小に吸収し、該検出手段は、該人によって放出され、該少なくとも一つの所定の成分によって選択的に吸収された該n個の波長における赤外エネルギーを表現する少なくとも一つの検出信号を出力する検出手段と、

該赤外エネルギーが該検出手段によって検出された該人の点において該人の体内温度を測定するための手段と、

該少なくとも一つの検出信号からの該少なくとも一つの所定の成分の濃度を計算し、濃度計算における温度従属効果を説明するために、該温度

測定手段によって測定された体内温度に応じて、計算濃度を調整するための処理手段とを具備する非侵襲性赤外分光光度計。

7. 該赤外エネルギーが、人の心周期の心拡張期及び心収縮期フェーズの心拡張及び心収縮期間隔中、それぞれ、該検出手段によって検出され、各間隔は、人の該心周期の心収縮及び心拡張期フェーズ中、約0.1～1.0 msecの持続時間を有する請求の範囲6に記載の分光光度計。

8. 該少なくとも一つの所定の成分が、グルコースを含み、該一方の波長が、約9.1 μmであり、そして該別の波長が、約10.5 μmである請求の範囲6に記載の分光光度計。

9. 人の動脈血管と該検出手段の間に配された第1及び第2帯域フィルターを含む分析フィルターホイールをさらに具備し、該第1帯域フィルターは、約9.1 μmにおいて中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させ、そして該

第2帯域フィルタは、約10.5 μm において中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる請求の範囲8に記載の分光光度計。

10. 人の動脈血管と該検出手段の間に配され、約9.1 μm において中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる第1帯域フィルタと、人の動脈血管と該検出手段の間に配され、約10.5 μm において中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる第2帯域フィルタとを具備する請求の範囲9に記載の分光光度計。

11. 該少なくとも一つの所定の成分が、エチルアルコールを含み、該少なくとも一つの波長が、約3.4 μm であり、そして該別の波長が、約4.8 μm である請求の範囲6に記載の分光光度計。

12. 人の動脈血管と該検出手段の間に配された第1及び第2帯域フィルタを含む分析フィルタホイールをさらに具備し、該第1帯域フィルタは、約3.4 μm において中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させ、そして該第2帯域フィルタは、約4.8 μm において中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる請求の範囲11に記載の分光光度計。

13. 人の動脈血管と該検出手段の間に配され、約3.4 μm において中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる第1帯域フィルタと、人の動脈血管と該検出手段の間に配され、約4.8 μm において中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる第2帯域フィルタとを具備する請求の範囲12に記載の分光光度計。

14. 人の心周期の心収縮期及び心拡張期フェーズと該検出手段による該赤外発光の検出を同期させるための同期手段をさらに具備する請求の範囲6に記載の分光光度計。

15. 該同期手段が、心臓モニターと、人の心周期の収縮期及び拡張期フェーズを検出するために人の十分に灌流された組織に連結されたプレシスモグラフィセンサーとを含む請求の範囲14に記載の分光光度計。

16. 該プレシスモグラフィセンサーが、人の該十分に灌流された組織を通して光を指向させるパルス発光ダイオードと、人の該十分に灌流された組織を通過し

た光を検出する光検出器とを具備し、そして該心臓モニターが、該心周期のフェーズを決定するために該光検出器の検出出力を処理するための処理手段を具備する請求の範囲15に記載の分光光度計。

17. 該処理手段が、式

$$I/I_0 = e^{-CLX}$$

に従い、該少なくとも一つの所定成分の濃度Cを計算し、ここで、Lは、該人体内の該赤外発光の起点から該赤外エネルギーが該検出手段によって検出される該点へのパス長であり、Xは、実験的に決定された消光率であり、Iは、該検出手段によって検出された赤外エネルギーであり、そしてI₀は、P l a n c kの式

$$I_o = T_R * \epsilon * \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)}$$

から定義された該体内温度が測定された該人体内の入射エネルギーであり、ここで、T_Rは、該少なくとも一つの所定成分を通過するフィルターの透過係数であり、εは、皮膚の放射率であり、C₁=3.74×10⁴、C₂=1.438×10⁴であり、Tは、該人の該赤外エネルギーの該起点における該人の体内温度であり、そしてλは、該フィルターの波長である請求の範囲6に記載の分光光度計。

18. 該検出手段による検出の前に、通過帯域を超える周波数に人によって放出された該赤外エネルギーを変調するためのチョッパーホイールと、該少なくとも一つの検出信号を増幅するための前置増幅器と、通過帯域を超える該周波数に中心がある帯域フィルターと、通過帯域を超える該周波数から該復調信号を復調するための同期復調器とをさらに具備する請求の範囲6に記載の分光光度計。

19. 該処理手段が、比率R=(S y s L 1 - D i a s L 1)/(S y s L 2 - D i a s L 2)を形成し、ここで、S y s L 1が、該一つの波長における検出収縮期フェーズ信号であり、D i a s L 1が、該一つの波長における検出拡張期フェーズ信号であり、S y s L 2が、該別の波長における検出収縮期フェーズ信号であり、そ

して $D_{ias} \cdot L$ が、該別の波長における検出拡張期フェーズ信号である請求の範囲18に記載の分光光度計。

20. 該処理手段が、電圧示度からワット数の示度に該比 R を変換し、該チョッパホイールによって放出された赤外エネルギーのワット数を加算し、該体内温度と該チョッパホイールの間の温度差を決定し、これにより、該比 R の不連続性を除去する請求の範囲19に記載の分光光度計。

21. 光の血液における少なくとも一つの所定の成分の濃度を非侵襲的に測定する方法において、

人からの赤外発光を検出する段階と、

該赤外発光検出手段によって検出された赤外発光の発光点において該人の体温を検出する段階と、

決定に対する赤外エネルギー源として、該検出段階において検出された該赤外発光を使用して、光の血液の少なくとも一つの所定の成分の赤外吸収を決定する段階と、

該決定段階において決定された赤外吸収からの該少なくとも一つの所定の成分の濃度を計算する段階であり、計算された濃度は、濃度計算における温度従属効果を説明するために、該温度検出段階において測定された体内温度により調整される段階とを具備する方法。

22. 人の心周期の心収縮期及び心拡張期フェーズと該赤外発光の検出を同期させる段階をさらに具備する請求の範囲21に記載の方法。

23. 該計算段階が、式

$$I / I_0 = e^{-CLX}$$

に従い、該少なくとも一つの所定成分の濃度 C を計算する段階を具備し、ここで、 L は、赤外発光の該点から検出点へのパス長であり、 X は、実

験的に決定された消光率であり、 I は、検出された赤外発光であり、そして I_0

は、Planckの式

$$I_0 = T_R * \epsilon * \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)}$$

から定義された該発光点における該人体内の入射エネルギーであり、ここで、 T_R は、該少なくとも一つの所定成分を通過するフィルターの透過係数であり、 ϵ は、皮膚の放射率であり、 $C_1 = 3.74 \times 10^4$ 、 $C_2 = 1.438 \times 10^4$ であり、 T は、該温度が検出された、赤外発光の該点における該人の体内温度であり、そして λ は、該フィルターの波長である請求の範囲21に記載の方法。

24. 人の血液における少なくとも一つの所定の成分の濃度を非侵襲的に測定する方法において、

少なくとも2.0 μm の n 個の異なる波長を含む波長範囲において人によって放出された赤外エネルギーを検出する段階であり、該赤外エネルギーは、該少なくとも一つの所定の成分によって別様に吸収された該 n 個の波長の各々におけるエネルギーを含み、これにより、各所定の成分は、該 n 個の波長の少なくとも一つにおいて赤外エネルギーを容易に吸収し、該 n 個の波長の別の波長において赤外エネルギーを最小に吸収し、該人によって放出され、該少なくとも一つの所定の成分によって選択的に吸収された該 n 個の波長における赤外エネルギーを表現する少なくとも一つの検出信号を出力する段階と、

該赤外エネルギーが該検出手段によって検出される点において該人の体内温度を測定する段階と、

該少なくとも一つの検出信号からの該少なくとも一つの所定の成分の濃

度を計算し、濃度計算における温度従属効果を説明するために、該温度測定段階において測定された体内温度に応じて、計算濃度を調整する段階とを具備する方法。

25. 人の心周期の心収縮期及び心拡張期フェーズと人によって放出された該赤外エネルギーの検出を同期させる段階をさらに具備する請求の範囲24に記載の方法。

26. 該同期段階が、人の心周期の収縮期及び拡張期フェーズ中発生する心拡張及び心収縮期間隔を決定する段階を含み、これにより、該検出手段は、該心収縮及び心拡張期間隔中行われる請求の範囲25に記載の方法。

27. 該計算段階が、式

$$I/I_0 = e^{-CLX}$$

に従い、該少なくとも一つの所定成分の濃度Cを計算する段階を具備し、ここで、Lは、赤外エネルギーが放出される該点から該赤外エネルギーが検出される該点へのパス長であり、Xは、実験的に決定された消光率であり、Iは、該赤外エネルギー検出段階において検出された赤外発光であり、そしてI₀は、Planckの式

$$I_o = T_R * \epsilon * \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)}$$

から定義された該赤外エネルギーが放出された該点における該人体内の入射エネルギーであり、ここで、T_Rは、該少なくとも一つの所定成分を通過するフィルターの透過係数であり、εは、皮膚の放射率であり、C₁=3.74×10⁴、C₂=1.438×10⁴であり、Tは、該赤外エネルギーが放出された該点における該人の体内温度であり、そしてλ

は、該フィルターの波長である請求の範囲24に記載の方法。

28. 該濃度計算段階が、比率R=(Sys L1 - Dias L1)/(Sys L2 - Dias L2)を形成する段階を含み、ここで、Sys L1は、該一つの波長における検出収縮期フェーズ信号であり、Dias L1は、該一つの波長における検出拡張期フェーズ信号であり、Sys L2は、該別の波長における検出収縮期フェーズ信号であり、そしてDias L2は、該別の波長における検出拡張期フェーズ信号である請求の範囲24に記載の方法。

29. 該濃度計算段階が、電圧示度からワット数の示度に該比Rを変換する段階と、赤外発光検出器のチョッパホイールによって放出された赤外エネルギーのワット数を加算し、該体内温度と該チョッパホイールの間の温度差を決定し、これにより、該比Rの不連続性を除去する段階とを含む請求の範囲28に記載の分光光度計。

【発明の詳細な説明】

温度補償を備えた自己発光非侵襲性赤外分光光度計

発明の背景

発明の分野

本発明は、人の血液におけるグルコース、溶存炭酸ガス、エチルアルコール又は他の成分の濃度を非侵襲的に測定するために器具と方法に関する。特に、本発明は、そのような成分が人の身体から放出された赤外エネルギー帯内の対象成分の特定の吸収を測定することにより、強力な識別可能な吸収スペクトルを有する長い赤外波長における人の血液中の成分の赤外吸収を監視するための器具と関連した方法に関する。

先行技術の簡単な説明

American Diabetes Associationによれば、米国において1400万人以上が糖尿病を有し、その内、約半分は自覚がないという。1年につきほぼ750,000人が、糖尿病と診断され、およそ150,000人が、毎年、病気又はその合併症がもとで死亡する。糖尿病を有する患者は、失明、腎臓病、心臓病と発作の危険があるために、血液グルコースレベルを綿密に監視し、インシュリン及びグルコース摂取量を注意深く管理することにより、病気を管理することが必要とされる。多数の家庭用診断装置が、この目的のために開発された。

赤外光を用いる分光グルコース監視技術は、先行技術において公知であり、本出願の主題である。先行技術の分光技術は、血流におけるグルコースを測定する問題に非侵襲的な解決法を提供する。一技術の近赤外

分光法により、光は生体内のグルコースレベルを測定するために、指又は適切な付属肢を通過される。残念なことに、この技術は、二つの不正確源、即ち、組織干渉と特異性の欠如、を被る。さらに、使用近赤外波長は、発光ダイオード(LED)と固体レーザーによって容易かつ経済的に発生されるが、それらは、グルコースによって特別に吸収される範囲にない。この「指紋」吸収の欠如と組織色素及び条件からの干渉は、技術を正確な濃度決定のために無益にし、安定性が維

持されるならば、多分、傾向性のために受容されない。そのような分光技術を記載する先行技術の特許の実例が、以下に記載される。

Kaiserは、スイス特許No. 612, 271において、赤外レーザーが測定セルにおけるグルコース濃度を測定するための放射源として使用された技術を記載する。測定セルは、人の血液で濡されたATR測定プリズムと、比較溶液で濡されたATR基準プリズムから成る。CO₂レーザー放射は、測定セルを通過して導かれ、信号処理装置に当たる前に集められる。測定セルの前に置かれたチョッパは、試料と基準プリズムからの信号に対応して、2つの電圧を獲得させる。血液において測定された物質の濃度に対応する吸収により、発生する電圧の差分は、濃度に比例する。残念なことに、Kaiserによって使われた赤外レーザーは、血液を加熱する望ましくない副作用を有し、人に有害であり、また、組織吸収の効果を克服しない。Kaiserは、血液の加熱が、静脈血の体外のキュベットと高血液流量率を使用することにより防止されるが、Kaiserは、測定された赤外スペクトルの部分において存在する組織吸収又は他の誤差源の影響を克服するグルコース濃度を測定するための非侵襲性技術を記載しない。

Marchは、米国特許No. 3, 958, 560において、眼の角膜を通過した偏光赤外光の回転を検知する「非侵襲性」自動グルコースセンサシステムを記載する。Marchのグルコースセンサは、まぶたと角膜の間の眼球の上にはめられ、人の角膜の一方の側において検出器で検出された放射線量の関数としてグルコースを測定する。残念なことに、そのような技術は、血液の回収を必要とせず、このようにして、「非侵襲性」であるが、センサは、人の眼における据え付けの必要性のために、人に不快の原因になる。より正確で非侵入的なシステムが望まれる。

Hutchinsonは、米国特許No. 5, 009, 230において、人の血流におけるグルコース濃度を非侵襲的に検出するために、偏光赤外光を使用する個人用グルコースモニターを記載する。偏光ビームにおいて伝えられた回転量は、身体の脈管部分を通過する時測定され、身体のその部分におけるグルコース濃度が測定される。Hutchinsonによって記載されたモニターは、人の

眼に取り付けられる必要はないが、測定精度は、Hutchinsonによって使われた940～1000nm範囲において比較的少量のグルコース吸収により限定される。

Dahne他は、米国特許No. 4, 655, 225において、1100～2500nmの間の近赤外領域において特別に選択された帯域を用いて、グルコースの存在を検出するための分光測光技術を記載する。Dahne他は、1000～2500nm範囲の波長において光を照射することにより、十分な感度で対象組織に達する十分な貫入深さの許容される組合せが、組織を過熱させる危険なしに、グルコース濃度変動を確認するために獲得されることを見いだした。

Mendelson他はまた、米国特許No. 5, 137, 023において、近赤外範囲における波長が、搏動フォトプレチスモグラフを用いて、グルコースの如く分析物の濃度を非侵襲的に測定するために有益であることを見いだした。特に、Mendelson他は、透過及び反射フォトプレチスモグラフの原理を使用し、これにより、グルコース測定が、血液体積変化が心周期の心収縮及び心拡張期フェーズにおいて生ずる前後に、付属肢を透過又は組織表面から反射される2つの異なる近赤外放射源の差又は比を分析することにより行われるグルコース計器を記載する。フォトプレチスモグラフの技術は、このようにして、過度の組織吸収によって導入された誤差を説明するために、光度を調整するために使用される。しかし、Dahne他とMendelson他による主張にもかかわらず、近赤外の波長(2500nm以下)は、グルコースによって強力に吸収されないが、血液における他の化合物から干渉され、こうして、十分に精密な測定を生じることができない。

Rosenthal他は、米国特許No. 5, 028, 787において、グルコースを測定するために、近赤外範囲(600-1100nm)において赤外エネルギーを使用する非侵襲性の血液グルコースモニターを開示する。しかし、上記の装置と同様に、これらの波長は、グルコースの一次吸収範囲ではなく、ゆえに、これらの波長における吸収は、比較的弱い。

一次吸収範囲におけるグルコース吸収を監視するより精密なグルコース測定技

術が、米国特許No. 5, 313, 941において本発明者達の中の二人によって提案された。その特許において、Braig他は、中～遠赤外範囲において一般に信号を減衰させる強力な組織吸収に拘わ

らず、改良グルコース測定を設ける中～遠赤外範囲においてグルコース濃度を測定するためのシステムを開示する。これは、非常に低い使用率と小さな光帯域幅を有するエネルギーの短いバースト又はパルスとして、指又は他の脈管付属肢に長波長赤外エネルギーを通過させることにより達成される。バーストは、心収縮中に一つと心拡張期中に一つの、2つのエネルギーパルスが、心拍当たりに送出される如く、心周期の心収縮及び心拡張期と同期される。エネルギーバーストの印加中に検出された吸収信号は、多項式を用いて、血液成分の濃度を計算するために使用される。米国特許No. 5, 313, 941において記載されたシステム及び方法の説明は、これにより、参照として本明細書に完全に組み入れられる。

身体からの赤外発光は、身体の絶対温度を決定するために、使用されてきた。例えば、本発明者の幾人かは、米国特許No. 5, 159, 936において、鼓膜の赤外エネルギー放出から人の絶対温度を測定する鼓膜温度計を開示する。しかし、そのような赤外エネルギー放出は、成分吸収測定を行うための特定の波長において以前に測定されていない。

従って、脈動する動脈血から吸収信号を獲得し、組織などからの干渉に起因する問題を克服することにより、グルコース、エチルアルコール及び他の血液成分の濃度の精密な測定を設けるために、上記の分光技術を拡張することが、望まれる。特に、よい吸収特性と改良信号対雑音比のために、人の身体から放出された長波長赤外エネルギーを使用し、それらの放出における長波長赤外エネルギーを心周期と同期させ、その結果、動脈血におけるそのような成分の濃度の非常に正確な生体内温度補償測定が行われる非侵襲性血液成分測定装置が、望まれる。そのような

目的のための方法及び装置が、ここで記載される。

発明の要約

先行技術のグルコース及び他の血液成分測定装置における上記の限界は、そのような血液成分が強力に容易に識別可能な吸収スペクトルを有するならば、長赤外波長における血液中の血液成分の赤外吸収を監視することにより、人の血液中のグルコース及び他の血液成分の濃度を非侵襲的に測定する器具を提供することにより克服される。好ましくは、人の腕の如く脈管付属肢からの人の身体によって放出された長波長赤外エネルギーが、人への傷害、静脈穿刺又は不便なしに行われる赤外吸収測定のためのエネルギー源として使用される。

人の組織、水と骨はまた、長波長赤外エネルギーの強力な可変吸収体でもあるために、そのようなシステムにおける信号対雑音比は、血液成分濃度測定において重大な誤差の原因になる。しかし、これらの源からの潜在的な干渉は、(1) 光透過測定を鼓動の心収縮及び心拡張期フェーズと同期させ、動脈壁の膨張と萎縮を使用して、測定を動脈血のみに分離し、及び／又は、(2) 赤外エネルギー源として皮膚又は他の組織によって容易に吸収されない人の腕（又は他の脈管付属肢）によって放出された赤外エネルギーを使用することにより、本発明により克服される。

本発明者達は、人の組織によって赤外放射として発生された赤外発光が、グルコースの如く血液成分によって放射され、部分的に再吸収された時、これらの血液成分の濃度に関する量的情報を構成することを発見した。赤外エネルギー源としての人の身体からの赤外発光を使用することにより、赤外源は、必要ではなく、使用エネルギーとシステム複雑性

を非常に小さくさせ、このため、装置の携帯性を高める。また、人の体内温度の変化を捕償することにより、改良精度が、達成された。

長波長赤外検出器は、典型的に、組織による信号の減衰のために、低い応答性を有する。これらの問題は、血液濃度測定のために人の腕又は他の脈管付属肢からの赤外発光を使用することにより、発明の装置によって扱われる。こうして、発明の好ましい実施態様により、高エネルギーの赤外エネルギーを人の皮膚に照射することは不必要であり、これにより、可能な不快を回避する。測定はまた、

発明により心収縮期及び心拡張期と同期化され、組織吸収の有害な干渉効果を最小化する。このようにして、二つ以上の測定が、典型的に、1回の鼓動につき行われる。光学プレチスモグラフ又はECGは、測定を鼓動と同期化するために、発明により使用される。しかし、同期化は、必要ではなく、分光光度計が、動脈、静脈、及び組織グルコースレベルに同時に応答することが望まれるならば、除去される。

本発明は、こうして、長波長赤外エネルギー源として人の腕又は他の脈管付属肢からの赤外発光を用いて、人の血液におけるグルコース又はエチルアルコールの如く、少なくとも一つの所定の血液成分の濃度を測定する非侵襲性赤外分光光度計及び方法に関する。発明の好ましい実施態様により、そのような非侵襲性赤外分光光度計は、人によって熱として放出された少なくとも $2.0\mu\text{m}$ の広範囲の波長において赤外吸収を測定する。測定される各成分は、 n 個の波長の内の一つ以上の波長において赤外エネルギーを容易に吸収し、その範囲内の n 個の波長の内の一つ以上の他の波長において赤外光を最小限に吸収する。このようにして、人によって放出された赤外エネルギーは、測定される成分によって吸収

され、この吸収を測定することにより、成分の濃度が決定される。少なくとも一つの赤外検出器は、例えば、人の動脈血管を通過し、所定の成分によって選択的に吸収された n 個の波長において光を検出する。赤外検出器は、成分濃度を決定する処理のために検出信号を出力する。また、腕又は他の脈管付属肢において人の体内温度を測定するための温度検知装置が、温度従属効果に対して成分濃度測定を調整する際に使用される。

また、同期手段が、人の心周期の心収縮及び心拡張期フェーズと測定を同期させるために設けられる。好ましくは、同期手段は、心臓モニターと、吸収測定が人の心周期の心収縮及び心拡張期フェーズ中に行われるように制御するために応答する手段を具備する。代替的に、プレチスモグラフ信号は、赤外信号から直接に獲得され、これにより、別個のプレチスモグラフの必要性を除去する。しかし、この実施態様において、赤外信号は、なお、心収縮期及び心拡張期構成部分にゲート制御される。

さらに、チョッパホイールは、測定信号を高周波数に変換するために使用され、HgCdT検出器における低周波数雑音を克服する。しかし、サモパイルの如く他の検出器は、チョッパを必要としない。チョッパ信号は、それから増幅され、濾過され、同期式に復調され、付加雑音のない検出器からのDC信号を再生成する。それから、信号は、低域濾過され、検出信号から所定の成分の濃度の計算のために処理装置へ通過され、組織吸収誤差が実質的にない濃度指示を提供する。

グルコースモニターの好ましい実施態様において、検出波長は、おおよそ9.1 μm であるが、基準波長はおおよそ10.5 μm である。血液アルコールモニターの代替態様において、検出波長は、おおよそ3.4 μm であり、基準波長は、おおよそ4.8 μm である。好ましくは、

帯域分析フィルターがまた、人の動脈血管と赤外検出器の間に配設され、検出及び基準波長に中心をおく狭い通過帯域において赤外光を通過させる。

所定の成分の濃度は、比率 $R = (\text{Sys } L1 - \text{Dias } L1) / (\text{Sys } L2 - \text{Dias } L2)$ 、ここで、 $\text{Sys } L1$ は、検出波長における検出心収縮期フェーズ信号であり、 $\text{Dias } L1$ は、検出波長における検出心拡張期フェーズ信号であり、 $\text{Sys } L2$ は、基準波長における検出心収縮期フェーズ信号であり、そして $\text{Dias } L2$ は、基準波長における検出心拡張期フェーズ信号である、を形成し、次の式を解くことにより計算される。

$$C.C. = C_1 + C_2 * \ln(R) + C_3 * [\ln(R)]^2 + C_4 * [\ln(R)]^3 + C_5 * [\ln(R)]^4$$

ここで、 $C.C.$ は、所定の成分の濃度であり、 $C_1 - C_5$ は、経験的に決定されたキャリブレーション係数であり、 \ln は、自然対数関数である。

上記の式は、多項式においてクロス乗積項を含むことにより、多重検出波長と一つ以上の基準波長を使用するシステムに対して発生される。

また、発明の好ましい実施態様において、グルコース測定は、人の腕又は他の脈管付属肢内の深部の温度を測定することにより、人の体温の温度変化に対して補償される。測定温度から、 I_0 は、グルコースが赤外エネルギーを吸収する前

に、人の腕又は他の脈管付属肢内から発せられたエネルギーレベルの値を生ずるように計算される。合成 I_0 値は、グルコースによって吸収されたエネルギーのパーセントを計算するために、実際の測定エネルギー I に対して比を取られる。比の不連続性はま

た、測定電圧を放射パワーのワット数に変換し、チョッパー刃によって発せられたワット数を加算し、その量の比を取ることににより除去される。それから、Beirの式における I 値として人の腕又は他の脈管付属肢からの測定信号を処理し、Planckの式を用いて、測定 I_0 値に対してこれらの値の比を取ることにより、Beirの式は、

$$I / I_0 = e^{-CLX}$$

として温度従属性の補償を可能にするように書き換えられる。ここで、 C は、グルコース濃度であり、 L は、赤外発光の起点から検出点へのパス長であり、 X は、実験的に決定された消光率であり、 I は、腕によって発せられたエネルギーであり、そして I_0 は、次のPlanckの式から規定された腕内の入射エネルギーである。

$$I_0 = T_R * \epsilon * \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)}$$

ここで、 T_R は、選択フィルターの透過係数であり、 ϵ は、皮膚の放射率であり、 $C_1 = 3.74 \times 10^4$ 、 $C_2 = 1.438 \times 10^4$ であり、 T は、身体又は腕内の深部の測定絶対温度であり、そして λ は、選択フィルターの波長である。

図面の簡単な説明

発明の目的及び利点は、添付の図面に関連して取られた発明の好ましい実施態様の次の詳細な説明からより明らかになり、より容易に認識されるであろう。

第1図は、人によって放出された赤外エネルギーが赤外エネルギー源として使用される、非侵襲性赤外分光光度計の好ましい実施態様を概略的に示す。

第2図は、第1図の実施態様において心収縮期と心拡張期を検出するためのフオートプレチスモグラフを示す。

第3図は、発明によりグルコース示度の温度補償のために体内腕温度を決定するための温度検知装置を示す。

第4図は、第3図の温度検知回路の回路図である。

第5図は、温度従属効果とゼロ点における不連続性の補正の前後の、 $10.5\mu\text{m}$ における目標ワット量に対する $9.4\mu\text{m}$ における目標ワット量の比を示すグラフである。

好ましい実施態様の詳細な説明

発明の好ましい例示の実施態様による上記の有益な特徴を有する非侵襲性赤外分光計が、以下に、第1～5図を参照して記載される。技術における当業者には、吸収に対して監視される赤外エネルギーの波長を変化させることにより、エチルアルコール、炭酸ガス、尿素、尿酸、脂質、クレアチニン、ペプチド、コレステロール、ヘマトクリット、薬剤と他の分析物の如く他の血液成分が、発明の技術により測定されることを認めるであろう。このようにして、例示の実施態様においてここで記載されたグルコース監視装置は、説明の目的のみであり、発明の範囲を限定することを決して意図されない。発明の範囲に関するすべての質問は、添付のクレームを参照して解決される。

技術における当業者には公知な如く、大部分の共有結合は、赤外スペクトルにおける吸収帯の存在が分子における結合の存在を指示するが、吸収ピークの不在がその対応する結合を保証する如く、特性並びに本質的に不変の吸収波長を有する。このため、発明の技術により測定された各化合物又は血液成分は、吸収測定のための一つ以上の検出及び基準波

長を確立するために使用される赤外範囲において特性吸収スペクトルを有する。遠赤外範囲におけるグルコース測定が、好ましい実施態様としてここで記載されるが、本発明は、中及び遠赤外範囲において血液アルコールモニターとして特別の効用を有する。

赤外スペクトルは、近赤外（およそ $1\sim3$ ミクロン）、中赤外（およそ $3\sim6$ ミクロン）、遠赤外（およそ $6\sim15$ ミクロン）、及び極遠赤外（およそ $15\sim100$ ミクロン）を含む。上記の如く、典型的なグルコース及び他の非

侵襲性血液成分測定装置は、グルコースと他の血液成分による赤外エネルギーの吸収が比較的低い近赤外領域において動作する。しかし、本発明者達は、組織、水及び骨吸収の有害な影響を最小にしながら、グルコースと他の血液成分が強力な識別可能な吸収スペクトルを有する中及び遠赤外領域において吸収を測定する技術を見いだした。

グルコースは、約6ミクロンを超える遠赤外において強力な特性スペクトルを有する。WO 81/00622においてMue l l e rによって記載された如く、グルコース吸収は、おおよそ9.1 μm における検出波長とおおよそ10.5 μm における基準波長を使用して、測定される。同様に、エチルアルコールは、中赤外(3~4 μm)と遠赤外(9~10 μm)において強力な特性スペクトルを有する。従って、エチルアルコール濃度は、おおよそ3.4ミクロンの検出波長とおおよそ4.8ミクロンの基準波長を使用し、差分吸収計算技術により、測定される。

第1図は、10ミクロンに近い長赤外波長において、血液におけるグルコースの赤外発光を監視することにより、人の血液におけるグルコース及び／又は他の成分の濃度を非侵襲的に測定する「自己発光」グルコ

ースモニターを示す。言い替えれば、先行技術の分析器、即ち、米国特許No. 5,313,941において記載された分析器とは異なり、発明の本実施態様は、赤外源を含まず、吸収分析を行うために、人の血液及び／又は周囲組織によって放出された赤外エネルギーを使用する。

発明者達は、先行技術の「赤外透過」形式分析器において、ほんの少量の信号が、選択された付属肢を通過することを見いだした。対照的に、好ましい実施態様により、正常の体熱が赤外エネルギー源を設けるために、赤外源はもはや必要ではない。しかし、分析は、なお、長波長の赤外エネルギーにおいて行われる。特に、2~12ミクロンの波長が、特に好ましいが、これらの波長は、熱の波長として身体によって自然に放出され、2~12ミクロン領域における分子吸収は、非常に分子固有であるからである。米国特許No. 5,313,941において注記された如く、この領域において、各分子は異なる吸収スペクトルを有する

ために、この領域は、分析化学における「指紋」領域を含む。

発明のこの実施態様は、こうして、人体以外のエネルギー源を必要としない。エネルギーは付属肢を通過されず、これにより、過度の放射線に付随した危険の可能性を除去する。光エネルギーを発生することは不必要であるために、本実施態様は、小パワーにおいて作用し、こうして、この実施態様を、携帯操作のために有望な候補にする。

第1図において図示の如く、好ましい実施態様の発明は、好ましくは、人の腕の内部102から放出された赤外熱エネルギーの検出のために、人の手首100の下側に載置されるように設計された赤外検出装置を含む。検出器は、1/4インチのアパーチャ104を含み、人の腕（又は他の脈管付属肢）の内部102からの赤外信号を、チョッパ制御装置

108によって制御されるチョッパ106に通過させ、高周波数に信号を変換し、検出器における低周波数雑音を最小化する。それから、信号は、分析及び基準フィルターを含むフィルターホイール110を通過し、下記の技術により吸収測定を行う。分析フィルターホイール110は、赤外検出器114によって所望の成分の吸収又は参照の検出を制御するためにマイクロプロセッサ112によって制御される。好ましい実施態様において、フィルターホイール110は、3鼓動毎にフィルターを変更する。

マイクロプロセッサ112は、好ましくはハンドヘルドモニターにおける使用のために発明の小形化を可能にするAC又はDC電源420からエネルギーを受ける。それから、計算濃度は、使用者が、グルコースレベル、エチルアルコールレベル等を容易に確認するように、ディスプレイ116において表示される。マイクロプロセッサ112は、好ましくは、さらに、平均化、傾向化等が行われる如く、そのような測定のシーケンスを記憶するためのメモリ117を含む。

好ましい実施態様において、冷却されたHgCdT検出器が、赤外検出器114として使用される。赤外検出器は、一般に、目標（この場合、人の腕の内部102）と検出器の間の温度差に応答するために、そのような検出器の極低温冷却は、赤外信号を向上させる。しかし、低雑音電子系と適切な信号処理により、米

国特許No. 5, 313, 941において記載された検出器で使用されたサモパイル及びピロ電気形式の如く室温検出器がまた、この実施態様において使用される。

検出により、チョップ及び濾過された信号は、前置増幅器118によって増幅され、それから、帯域フィルター119によって濾過され、信号

が同期復調器120によって復調される前に、雑音を最小化する。同期復調器120は、検出器からDC信号を再生成するために、チョップされた信号を復調し、こうして、雑音は実質的に縮小される。それから、信号は、低域フィルター122によって低域濾過され、マルチプレクサとA/Dコンバータ124に渡され、下記の技術により処理される。

米国特許No. 5, 313, 941において記載されたモニターと同様に、この実施態様のモニターは、動脈血代謝レベルを分析するように設計される。鼓動を監視し、鼓動に同期することにより、動脈血信号は、他の信号から区別される。この実施態様において、赤外検出器114は、例えば、人の腕の内部102から放出された赤外エネルギーを連続して測定する。米国特許No. 5, 313, 941において記載されたモニターと同様に、この実施態様において、光学プレチスモグラフィは、赤外信号部位の非常に近くで鼓動を監視する。第1図に示された如く、プレチスモグラフィ信号は、好ましくは、プレチスモグラフィセンサ128によって人の中（又は薬）指126から取られるが、赤外信号は、人の手首100の下側から取られる。プレチスモグラフィ信号は、シリコン検出器出力を使用信号に変換するパルス酸素計又は他の心臓モニター130の前置増幅器における同期復調電子系に適用される。合成プレチスモグラフィ信号は、マルチプレクサとA/Dコンバータ124と、それから、マイクロプロセッサ112に適用され、下記の技術により処理される。プレチスモグラフィ信号は、手首100の下側からの赤外信号を、心収縮及び心拡張信号へ電子的にゲート制御するために使用され、組織吸収効果の最小化に役立つ。静脈と組織は一般に脈動しないために、検出信号への寄与は、比率が取られる時、打ち消される。

動作中、プレチスモグラフセンサ128のLEDは、人の中（又は薬）指126において位置し、これにより、第2図に示された如く、可視又は近赤外光源200を形成する。LED200は、マイクロプロセッサ112とLEDドライバー回路（不図示）によってパルスにされる。LED200からの信号は、指126を通過し、シリコンフォトダイオード202によって検出される。上記の如く、心臓モニター130の前増幅器における同期復調電子系は、シリコン検出器出力を使用信号に変換する。LED200、シリコンフォトダイオード202及び心臓モニター130の前増幅器回路は、光学プレチスモグラフを共に構成する。米国特許No. 5, 313, 941において詳細に記載された如く、プレチスモグラフ信号は、マイクロプロセッサ112によって使用され、マイクロプロセッサ112のソフトウェア内で、心収縮期及び心拡張期積算器への赤外信号のゲート制御のために、心周期のフェーズを決定する。

第1図と第2図の実施態様に対する代替態様において、プレチスモグラフ信号は、赤外信号から直接に獲得され、別個のプレチスモグラフの必要性を除去する。そのような実施態様において、赤外信号は、なお、心収縮期及び心拡張期成分へゲート制御される。しかし、プレチスモグラフは、別個のプレチスモグラフよりもむしろ、赤外信号自体から導出される。もちろん、心周期を監視するための他の技術も使用される。例えば、心臓モニター130は、心電図を使用し、心電図の固有特徴に同期する。

他方、技術における当業者達は、心周期への同期が、厳格には必要ではなく、同期段階は、除去されることを認めるであろう。同期化な明の

分光光度計は、動脈、静脈、及び組織グルコースレベルに同時に応答し、これはある状況において望ましい。

こうして、発明により、分光光度計が心周期と同期されるならば、次の段階が行われる。特に、マイクロプロセッサ112は、次の如く、次の心周期における心収縮期と心拡張期を決定するために、光検出器202からのプレチスモグラフ信号を選択的に処理する。

1. 従来のプレチスモグラフ信号は、光検出器202によって獲得され、アナ

ログ対デジタルコンパタ124によってデジタル化され、パルスN-1としてメモリ117において記録される。これは、プレチスモグラフ信号N-1を、おおよそ0.1~10msecの持続期間を有するサンプリング間隔へ分割することにより、達成される。好ましくは、光検出器202からのプレチスモグラフ信号は、1ミリ秒毎にアナログ対デジタルコンパタ124によって標本される。

2. 心周期波形の固有特徴が、同期目的のために選択される。好ましくは、心臓における心室弁の閉鎖の結果として、特有の減少が生ずる心周期の波形の特徴である重搏脈が、選択され、周期N-1に対する時間ゼロとして標識される。重搏脈の後に発生するすべて他の1ミリ秒間隔は、周期Nに対する次の重搏脈が見いだされるまで、1、2、3等として標識される。

3. 波形N-1が、ピーク信号点（心収縮期）を検出するために検査され、そして間隔番号（即ち、重搏脈からの間隔数又はミリ秒）が記憶される。

4. 波形N-1が、最小信号点（心拡張期）を検出するために検査され、そして間隔番号が、同様に、記憶される。

5. 心周期Nにおいて、実時間において、重搏脈が再び識別される。それから、パルスN-1に対して段階4において記憶された間隔番号が、重搏脈から計数され、周期Nの心拡張期に対応することを予測された時間間隔を決定する。それから、人の手首100の下側からの赤外エネルギーが、心拡張期の周りの2ミリ秒間隔中に測定される。この2ミリ秒間隔の終端において、適切な数の間隔が、計数され、周期Nにおける心収縮期に対応するように予測された時間間隔を決定する。人の手首100の下側からの赤外エネルギーが、心収縮期の周りのおおよそ2ミリ秒に対して、再び測定される。

6. 赤外検出器114によって発生された吸収信号は、アナログ対デジタルコンパタ124によってデジタル化され、マイクロプロセッサ112のメモリ117又は別の一時的レジスタにおいて記憶される。

7. 周期Nにおいて、赤外LEDプレチスモグラフ信号が、再び記録され、検査される。心収縮期と心拡張期は、パルスN-1の分析中発生することを予測さ

れたおおよそ ± 10 ミリ秒以内に発生すると判定され、メモリ117又は他の一時レジスタにおいて記憶された長波長赤外データが、それから、グルコース濃度の計算のために、マイクロプロセッサ112のグルコース処理アルゴリズムに伝達される。しかし、心収縮期と心拡張期が、周期N-1において発生することを予測された ± 10 ミリ秒以内に発生しなかったならば、記憶値は、メモリ117から消去される。

8. 段階1-7は、多数の使用可能な測定が行われるまで繰り返される。それから、測定値は、平均化され、又は最高及び最低値が、算出され、その結果、濃度の正確な計算が、マイクロプロセッサ112によっ

て行われ、表示装置116において表示される。

赤外検出信号の測定は、上記の如く、鼓動と同期化され、組織の影響と、患者影響変動値と時々呼ばれる他の「非脈動」干渉を取り除く。しかし、鼓動は、毎回同一ではなく、個人毎に変化する。これらの影響変動値は、器具のキャリブレーションへの要求を提示する。従って、吸収読み値を正規化し、個人キャリブレーションに対する必要条件を克服するために、少なくとも2つの長赤外波長が、上記の心拡張期と心収縮期中、同時に測定される。上記の如く、グルコースに対して、グルコースによって特に吸収された分析波長は、好ましくは、おおよそ $9.1\mu\text{m}$ の範囲にあるが、基準波長は、好ましくは、グルコースによって吸収されないおおよそ $10.5\mu\text{m}$ の範囲にある。一般に、グルコース濃度は、 $9.1\mu\text{m}$ において測定された心収縮期及び心拡張期差分信号と $10.5\mu\text{m}$ において測定されたそれらの信号の間の比を形成することにより決定される。二つ以上の基準及び分析波長が、使用され、その結果、多重比が形成される。それから、合成の番号配列が、経験的に決定されたキャリブレーション係数により、演算される。合成計算サイクルにより、人の動脈血におけるグルコースの濃度が生成される。

発明の技術により二つ以上の波長において発生された吸収信号からグルコースの如く、血液成分の濃度を計算するためにマイクロプロセッサ112によって使用される数学の一般形式が、以下に記載される。

一般に、グルコース、アルコールなどの n 個の血液成分を検出するための $n+1$ 個の検出波長のシステムに対して、波長 n における心収縮期フェーズ信号は、 SYS_{LN} であり、波長 n における心拡張期フェーズ信号は、 $DIAS_{LN}$ である場合に、測定される（グルコースの如

く）血液成分の濃度は、 SYS_{LN} と $DIAS_{LN}$ の数学関数として計算される。例えば、成分濃度（ $C.C.$ ）は、

$$C.C. = F_n(SYS_{LN}, DIAS_{LN})$$

として表現される。多重（少なくとも2つ）の波長を使用するシステムに対して、 $L1-LN$ が分析波長であり、 LR が一つ以上の基準波長である場合に、

$$R_N = (SYS_{LN} - DIAS_{LN}) / (SYS_{LR} - DIAS_{LR})$$

； 式（1）

もちろん、比率 R の他の数学的形式も、使用されるが、一般に、 $R_N = F_N(LN, LR)$ である。

各血液成分の濃度は、その成分に対する各比率 R の関数である。例えば、グルコース濃度（ $G.C.$ ）は、単一の検出と単一の基準波長に対して、次数 p の多項式から

$$G.C. = C_1 + C_2 * \ln(R) + C_3 * [\ln(R)]^2 + C_4 * [\ln(R)]^3 + C_5 * [\ln(R)]^4,$$

式（2）

として計算される。ここで、 C_1-C_5 は、キャリブレーション定数であり、 \ln は、自然対数関数であり、 $p=4$ である。しかし、複数の検出波長及び／又は複数の基準波長が使用される時、クロス乗積項が、加算され、次の一般式に帰着する。

$$C.C._n = B + \sum_{x=1}^{x*(n-1)} \left[\sum_{y=1}^{y=p} C_{x',y'} * [\ln(R_{x'})]^y \right] + \sum_{z=1}^{z=p} D_z * [L_n(R_1) * \ln(R_2) \dots * \ln(R_n)] ;$$

式（3）

ここで、 B 、 C_{xy} と D_z は、キャリブレーション定数であり、 m は、分

析及び基準波長の総数 ($m \geq (n+1)$) であり、そして L_n は、自然対数関数である。

もちろん、多項式以外の他の式も、それぞれの血液成分の濃度を計算するために、技術における当業者によって使用される。例えば、心収縮期/心拡張期比率は、パルス酸素濃度計算において対数で置き換えられる。代替的に、「ケモメトリックス」として公知な数学的技術が、多重波長分光分析を提供するために使用される。

上記から明らかな如く、光吸収による濃度の測定は、吸収光の測定を行い、濃度を計算するために、Beirの法則の導出を適用し、この場合、Beirの法則は、 $I = I_0 * e^{-CLX}$ として記述され、 C は、グルコース濃度であり、 L は、赤外発光の起点からその検出点へのパス長であり、 X は、実験的に決定された消光率であり、 I は、腕によって発せられたエネルギーであり、そして I_0 は、次のPlankの式から定義された腕内の入射エネルギーである。

$$I_0 = T_R * \epsilon * \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)} \quad \text{式(4)}$$

ここで、 T_R は、選択フィルターの透過係数であり、 ϵ は、皮膚の放射率であり、 $C_1 = 3.74 \times 10^4$ 、 $C_2 = 1.438 \times 10^4$ であり、 T は、身体又は腕内の深部の測定絶対温度であり、そして λ は、選択フィルターの波長である。従って、対象濃度 C の計算は、通常、 I と I_0 を測定し、 C に対してBeirの式を解くことに係わる。

しかし、検体内から発せられたエネルギーが測定される上記の形式のシステムにおいて、入射エネルギー I_0 の光学測定は、測定される皮膚と物体を通過した後、エネルギーが検知されるために、可能ではない。

しかし、本発明者達は、Plankの式が、放射源、この場合、人の腕の温度に基づいて、 I_0 の実値を計算するために使用されることを発見した。技術にお

ける当業者達には公知な如く、Planckの式は、特定波長及び温度における「黒体」の放射率を与え、

$$W_{\lambda} = \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)} \quad \text{式(5)}$$

として書かれる。ここで、 W ＝1ミクロン波長当たりのワット数/cm²であり、 λ ＝ミクロンにおける波長、 T ＝ケルヴィン絶対温度、 $C_1 = 3.74 \times 10^4$ 、 $C_2 = 1.438 \times 10^4$ 、そして W_{λ} ＝ワット数/cm²ミクロンにおける波長の単位増分当たり単位面積当たりに放出された放射束である。

温度従属効果を補正するために、 I_c は、グルコースがエネルギーを吸収する前に、目標（人の腕）内から発せられたエネルギーレベル値を生ずるために、式（4）を用いて計算される。 I_c の計算値は、グルコースによって吸収されたエネルギーのパーセントの計算のために、実際の測定エネルギー I に対して比を取られる。比を取ることで、パス長の如く、多数の項は、式から有効に落とされる。

こうして、 I_0 を計算するために、人の体内の深部の温度を測定することが必要である。この目的のために、温度センサー300（第3図）は、例えば、人の腕の内部温度の測定のために人の手首の周りに据え付けられる。第3図に示された如く、温度センサー300は、人の手首100又は前腕の周りに巻き付けられ、TRU-FITモデル405 Neoprene Wrist Supportの如く、絶縁弾性泡302で覆われた、MINCO部品#386PD10Z36Aの如くたわみ矩

形RTDを含む。第4図に示された如く、温度検知要素（RTH）301は、精密抵抗器（R）と直列に電氣的に接続される。2つの電圧測定値 V_{ref} と V_{rth} が取られ、線形方程式を使用して、電圧比 V_{rth} / V_{ref} から温度が決定される。一旦、温度が知られたならば、式（4）を使用して、 I_c がワット数の単位で計算される。

第1図のモニターにそのような技術を適用する時、9.4と10.5の比を取ることに付随した問題の一つは、比が「ふくれあがり」、信号がゼロに近付いた

、及び／又は負になった時、不連続になることであった。目標がチョッパホイール106よりも低い温度である時は常に、測定信号は、ゼロよりも小さい。目標温度がチョッパホイール106の温度に等しい時、信号はまた、ゼロに等しい。他方、目標がチョッパホイール106よりも暖かい時、正信号が生成される。第5図に示された如く、9.4信号対10.5信号の比は、ゼロデルタ温度において不連続性を生ずる。比は、グルコース濃度を計算するために使用されたものであるために、この不連続性を取り除くことが、望ましい。

不連続性を除去するために、測定電圧は、放射パワーのワット数に変換され、そして、その量の比が、取られる。変換は、2つの段階を取る。

1. 測定電圧をワット数に変換する。

2. チョッパ刃106によって放出されたワット数を加算する。段階2は、好ましい実施態様のシステムが、温度センサー300によって決定される如く、チョッパホイール106の温度と目標温度の間の差分にのみ応答するために、必要とされる。

ワット量への測定電圧の変換は、システムを実験的に較正することにより達成される。Planckの式によって予測されたワット量に検出

器によって生成された電圧を変換するために、線形回帰が使用される。測定ワット量が知られた後、チョッパホイール106から放出されたワット量は、Planckの式を用いて計算される。測定ワット量は目標チョッパ電圧に等しいために、チョッパワット量は、目標ワット量を生ずるために、測定ワット量に加算される。9.4ミクロンにおける目標ワット量の比が、10.5ミクロンにおける目標ワット量によって割り算される時、不連続性は除去される。

第5図に示された如く、比の不連続性は、もはや問題ではないが、比は、温度に強い従属性を示す。この従属性を取り除くと、より正確なグルコース濃度の計算が可能になる。

温度従属性は、黒体放射曲線のピーク及び形状の温度に関するシフトによって生ずる。Planckの式は、この発光スペクトルを記述した。上記の如く、Planckの式と測定温度は、理論値 I_c を計算するために使用される。測定信

号が、Beirの式においてI値として取り扱われ、Plankの式からのI_e値に対して比を取られるならば、Beirの法則は、上記の式(4)において記した如く、 $I/I_0 = e^{-\alpha x}$ として書き直される。

理論を適用するために、比の測定値は、グルコース溶液を浸したセーム革から取られる。目標温度は、広範囲にわたって動かされ、その最大限に対する温度補正がテストされる。第5図は、前及び後補正比を示す。右目盛りは、温度補正比であるが、左目盛りは、「原目盛り」である。示された如く、ゼロにおける不連続性と比の温度従属性は、除去された。こうして、これらの技術は、望ましくは、計算における潜在的な誤差を除去するために、上記の計算において使用される。

赤外検出器114によって検出された信号の振幅は、全システムの信号対雑音比を確立する。信号が大きいくほど、システム雑音は低くなる。システム雑音の低下は、短い積分時間と高速測定につながる。本実施態様により、検出器114によって出力された信号は、mg/dl当たりおおよそ8nVであると測定された。生信号は、65マイクロボルトにおいて測定され、DC信号の1%のパルス振幅を有する。技術における当業者は、そのような信号が有意な測定を行うために十分であることを認めるが、信号対雑音比を改良するために、パルス振幅を増大させることが望ましい。発明による一つの技術は、グルコース測定と同期して血圧カフを膨らますことを含む。

上記の如く、ここで記載された発明の好ましい実施態様は、9.1μmの近くを選択的に吸収するグルコースを監視するために特に設計される。しかし、技術における当業者は、赤外エネルギーの波長を変化させることにより、炭酸ガス、エチルアルコール、尿素、尿酸、脂質、クレアチニン、ペプチド、コレステロール、ヘマトクリット、薬剤(すべて5~10μm帯において吸収する)の如く、検出された他の血流成分と幾つかの他の分析物が、測定されることを認めるであろう。また、腎臓患者の透析液が、発明の技術を使用して、監視される。

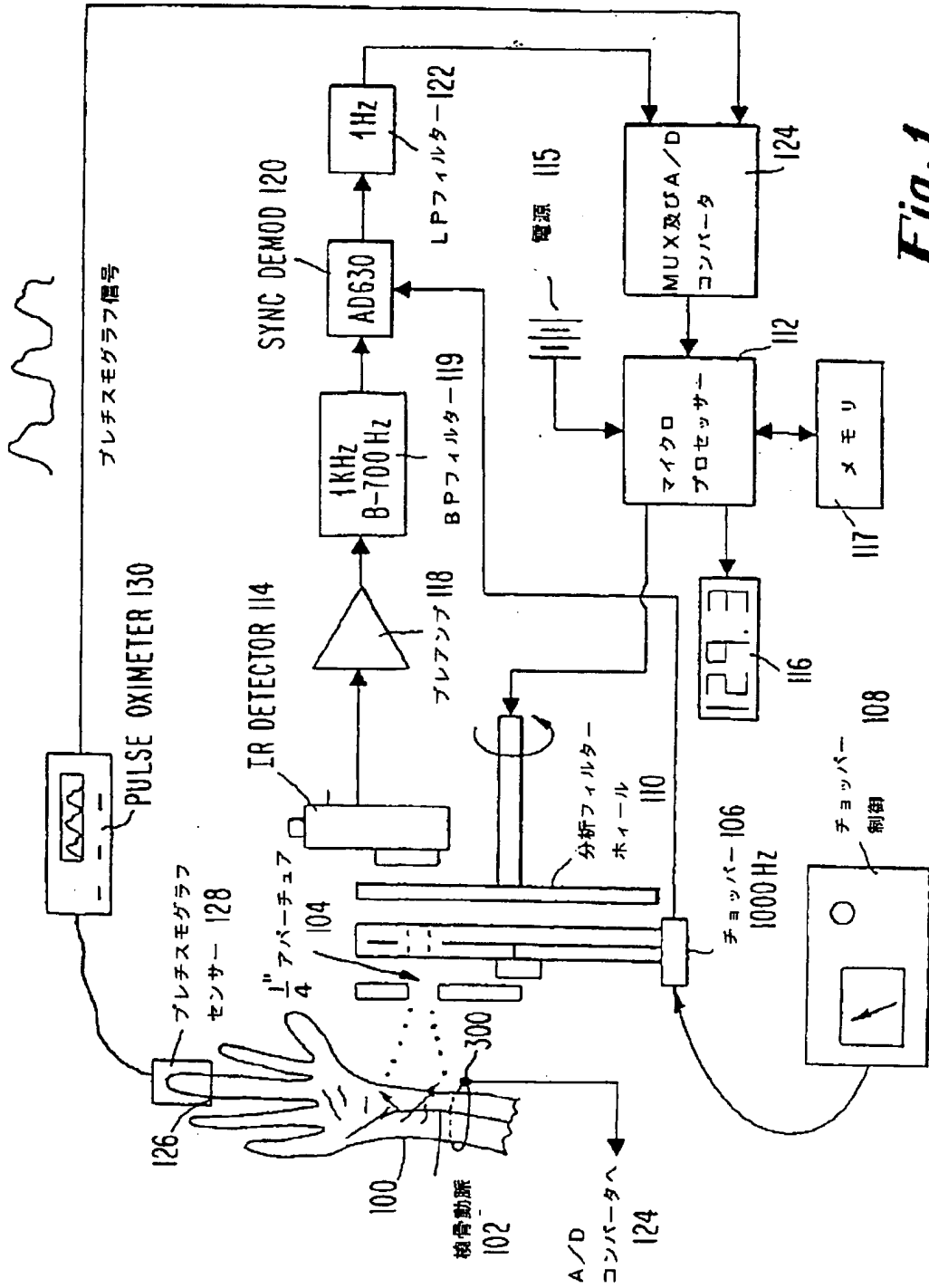
ここで記載された発明は、特異性と非侵襲性測定の両方を提供し、これにより、血液グルコースレベル、エチルアルコールレベル又は他の血液成分レベルの測

定又は監視を必要とすることにより、誰でも使用が可能になる。長波長の赤外吸光度測定の使用は、グルコース又は他の血液成分によって具体的に強力に吸収された正確な波長において信号を設けるが、パルス状の心臓同期された赤外エネルギーバーストの使用は、組

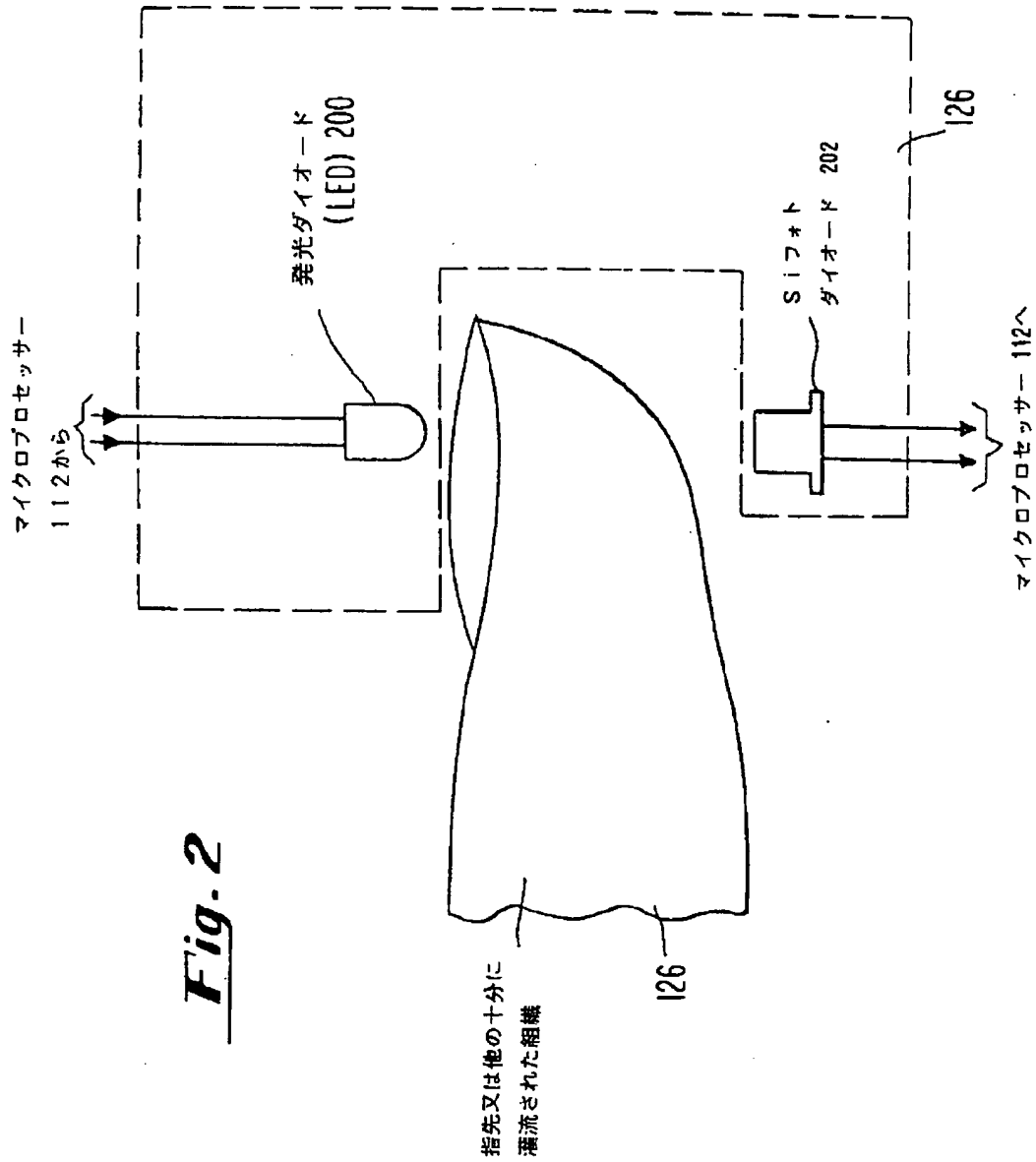
織吸収によって生じた干渉効果を取り除くが、不快なしに、高エネルギー赤外信号を設ける。

発明の例示の実施態様が、詳細に記載されたが、技術における当業者は、発明の新規の教示及び利点に著しく反することなく、多数の付加的な修正が、例示の実施態様において可能であることを容易に認めるであろう。例えば、本発明は、技術における当業者に公知な技術を使用して、一つ以上の分析波長と一つ以上の基準波長を選択することにより、ここで述べられたものの如く、他の血液成分を測定するために使用される。従って、これらとすべてのそのような修正は、次の請求の範囲において記載された如く、発明の範囲内に包含されることを意図される。

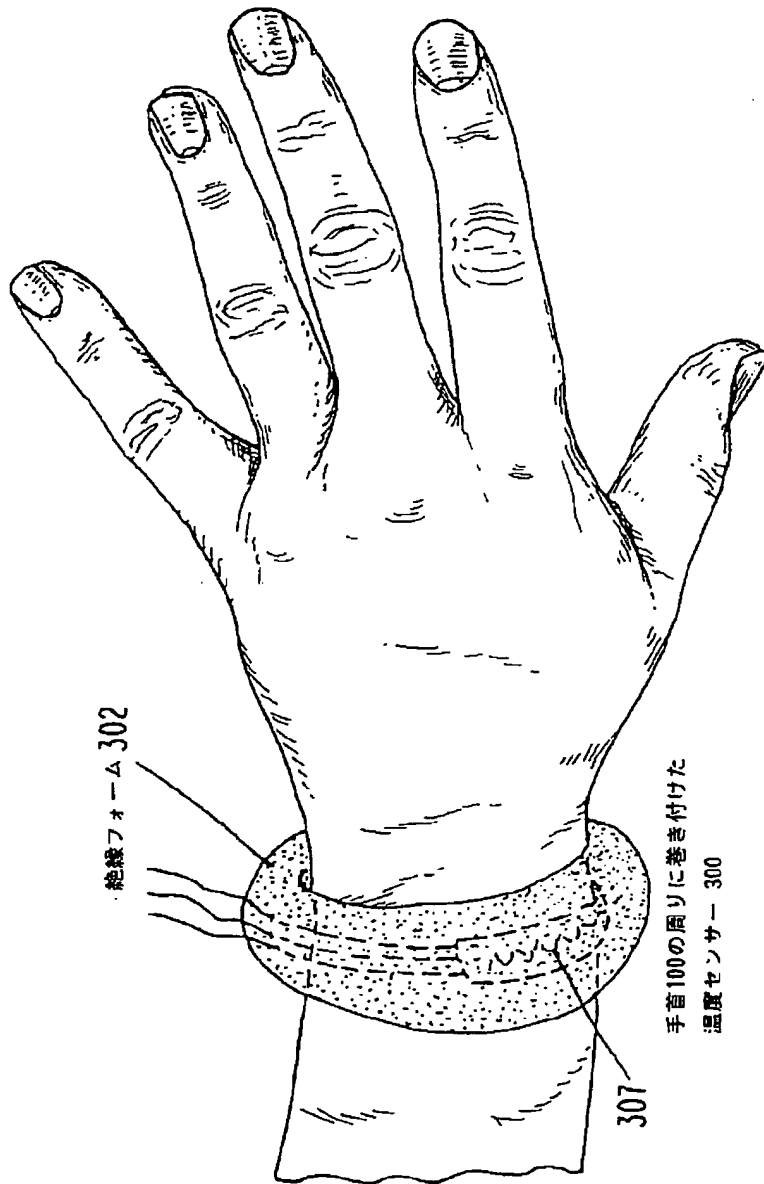
【図1】



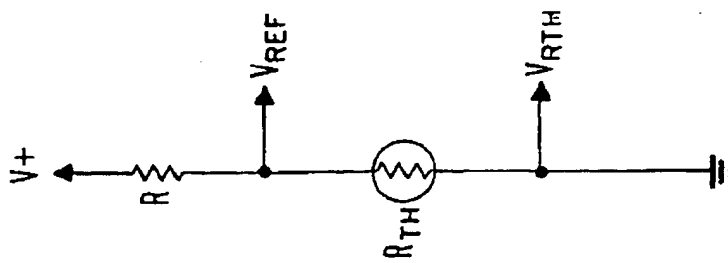
【図2】



【図3】

*Fig. 3*

【図4】

*Fig. 4*

【図5】

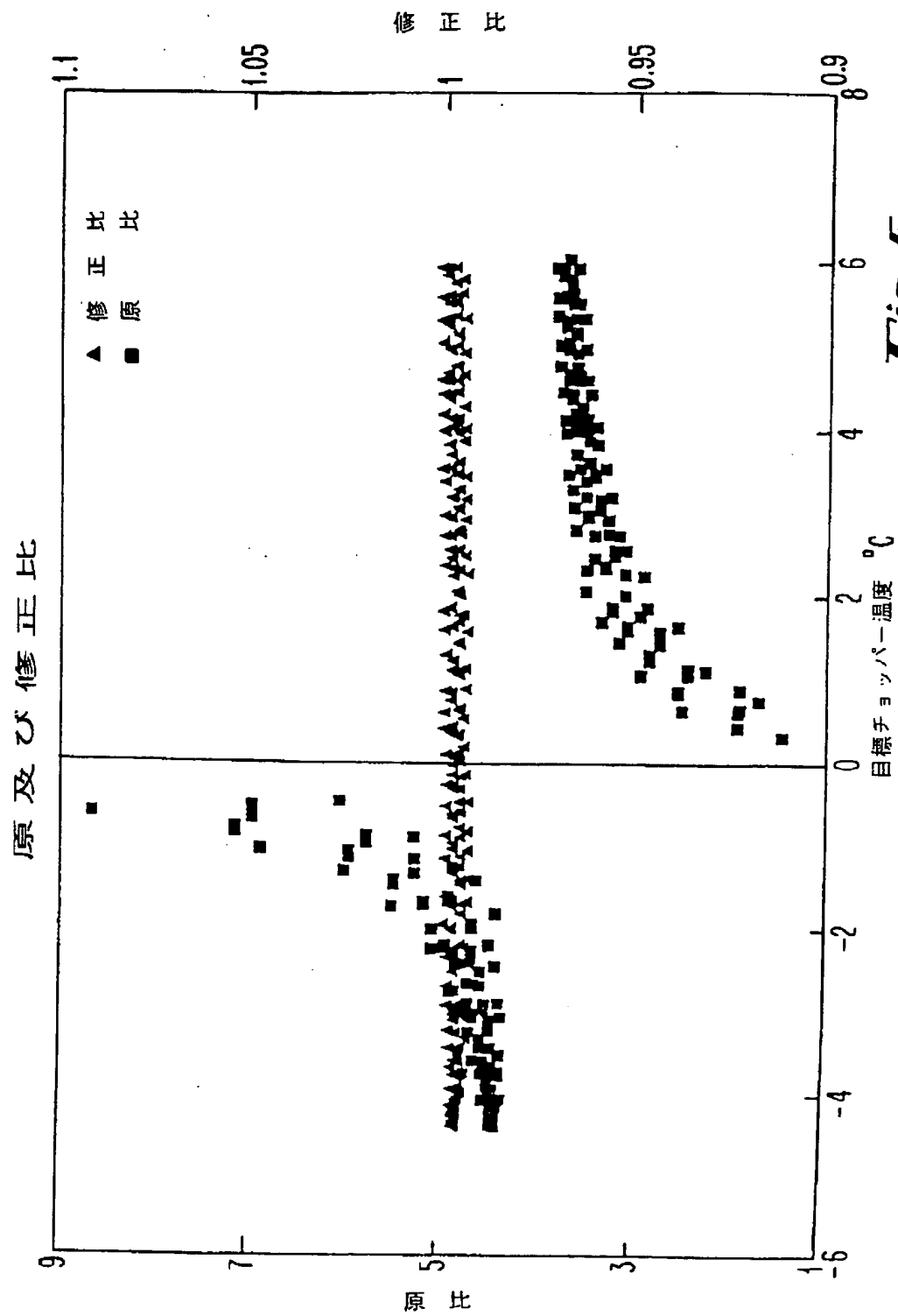


Fig. 5

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1996年7月9日

【補正内容】

請求の範囲

1. 人の脈管付属肢によって発生及び放出された赤外発光を検出するための手段と、

該検出手段によって検出された該赤外発光から人の血液の少なくとも一つの所定の成分の赤外吸収を決定するための手段と、

該赤外発光が該検出手段によって検出された、該脈管付属肢の点における該人の体内温度を測定するための手段と、

該温度測定手段によって測定された該体内温度に対応する赤外発光を決定し、該検出手段によって検出された赤外発光と、該温度測定手段によって測定された該体内温度に対応する決定赤外発光の関数として、該少なくとも一つの所定成分の濃度を計算するための処理手段とを具備する非侵襲性赤外分光光度計。

2. 人の心周期の心収縮期及び心拡張期フェーズと該検出手段による該赤外発光の検出を同期させるための同期手段をさらに具備する請求の範囲1に記載の分光光度計。

3. 該温度測定手段が、人の腕の周りに巻き付けられるようにされたRTDを具備する請求の範囲1に記載の分光光度計。

4. 該温度測定手段が、さらに、該RTDを覆うために、人の腕の周りに巻き付けられるようにされた絶縁材料をさらに具備する請求の範囲3に記載の分光光度計。

5. 該処理手段が、式

$$I/I_0 = e^{-CLX}$$

に従い、該少なくとも一つの所定成分の濃度Cを計算し、ここで、Lは、該脈管付属肢内の該赤外発光の起点から該検出手段へのパス長であり、

Xは、実験的に決定された消光率であり、Iは、該検出手段によって検出された赤外発光であり、そしてI₀は、Planckの式

$$I_o = T_R * \epsilon * \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)}$$

から定義された該脈管付属肢内の入射エネルギーであり、ここで、 T_R は、該少なくとも一つの所定成分を通過するフィルターの透過係数であり、 ϵ は、皮膚の放射率であり、 $C_1 = 3.74 \times 10^4$ 、 $C_2 = 1.438 \times 10^4$ であり、 T は、該赤外発光の該起点における該人の体内温度であり、そして λ は、該フィルターの波長である請求の範囲1に記載の分光光度計。

6. 人の血液における少なくとも一つの所定の成分の濃度を決定するための非侵襲性赤外分光光度計において、

少なくとも2.0 μm のn個の異なる波長を含む波長範囲において人によって発生及び放出された赤外エネルギーを検出するための手段であり、該赤外エネルギーは、該少なくとも一つの所定の成分によって別様に吸収された該n個の波長の各々におけるエネルギーを含み、これにより、各所定の成分は、該n個の波長の少なくとも一つにおいて赤外エネルギーを容易に吸収し、該n個の波長の別の波長において赤外エネルギーを最小に吸収し、該検出手段は、該人によって放出され、該少なくとも一つの所定の成分によって選択的に吸収された該n個の波長における赤外エネルギーを表現する少なくとも一つの検出信号を出力する検出手段と、

該赤外エネルギーが該検出手段によって検出された該人の点において該人の体内温度を測定するための手段と、

該温度測定手段によって測定された該体内温度に対応する赤外発光を決

定し、該検出手段によって検出された赤外エネルギーと、該温度測定手段によって測定された該体内温度に対応する決定赤外発光の関数として、該少なくとも一つの所定成分の濃度を計算するための処理手段とを具備する非侵襲性赤外分光光度計。

7. 該赤外エネルギーが、人の心周期の心拡張期フェーズの心拡張期間中と、人の心周期の心収縮期フェーズの心収縮期間中、該検出手段によって検出さ

れ、該心収縮期及び心拡張期間隔は、各々、人の該心周期の心収縮及び心拡張期フェーズ中、約0.1~10msecの持続時間を有する請求の範囲6に記載の分光光度計。

8. 該少なくとも一つの所定の成分が、グルコースを含み、該一方の波長が、約9.1 μ mであり、そして該別の波長が、約10.5 μ mである請求の範囲6に記載の分光光度計。

9. 人の動脈血管と該検出手段の間に配された第1及び第2帯域フィルターを含む分析フィルターホイールをさらに具備し、該第1帯域フィルターは、約9.1 μ mにおいて中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させ、そして該第2帯域フィルターは、約10.5 μ mにおいて中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる請求の範囲8に記載の分光光度計。

10. 人の動脈血管と該検出手段の間に配され、約9.1 μ mにおいて中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる第1帯域フィルターと、人の動脈血管と該検出手段の間に配され、約10.5 μ mにおいて中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる第2帯域フィルターとを具備する請求の範囲8に記載の分光光度計。

11. 該少なくとも一つの所定の成分が、エチルアルコールを含み、該少なくとも一つの波長が、約3.4 μ mであり、そして該別の波長が、約4.8 μ mである請求の範囲6に記載の分光光度計。

12. 人の動脈血管と該検出手段の間に配された第1及び第2帯域フィルターを含む分析フィルターホイールをさらに具備し、該第1帯域フィルターは、約3.4 μ mにおいて中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させ、そして該第2帯域フィルターは、約4.8 μ mにおいて中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる請求の範囲11に記載の分光光度計。

13. 人の動脈血管と該検出手段の間に配され、約3.4 μ mにおいて中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる第1帯域フィルターと、人の動脈血管と該検出手段の間に配され、約4.8 μ mにおいて中心を据えた狭い通過帯域において赤外光を通過させる第2帯域フィルターとを具備する請求の範囲1

1に記載の分光光度計。

14. 人の心周期の心収縮期及び心拡張期フェーズと該検出手段による該赤外発光の検出を同期させるための同期手段をさらに具備する請求の範囲6に記載の分光光度計。

15. 該同期手段が、心臓モニターと、人の十分に灌流された組織から人の心周期の該収縮期及び拡張期フェーズを検出するためのプレシスモグラフセンサーを含む請求の範囲14に記載の分光光度計。

16. 該プレシスモグラフ検知手段が、人の該十分に灌流された組織を通して光を指向させるパルス発光ダイオードと、人の該十分に灌流された組織を通過した光を検出する光検出器とを具備し、そして該心臓モニターが、該心周期のフェーズを決定するために該光検出器の検出出力を処理するための処理手段を具備する請求の範囲15に記載の分光光度

計。

17. 該処理手段が、式

$$I/I_0 = e^{-CLX}$$

に従い、該少なくとも一つの所定成分の濃度Cを計算し、ここで、Lは、該人体内の該赤外発光の起点から該赤外エネルギーが該検出手段によって検出される該点へのパス長であり、Xは、実験的に決定された消光率であり、Iは、該検出手段によって検出された赤外エネルギーであり、そしてI₀は、P l a n c kの式

$$I_o = T_R * \epsilon * \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)}$$

から定義された該体内温度が測定された該人体内の入射エネルギーであり、ここで、T_Rは、該少なくとも一つの所定成分を通過するフィルターの透過係数であり、εは、皮膚の放射率であり、C₁=3.74×10⁴、C₂=1.438×10⁴であり、Tは、該人の該赤外エネルギーの該起点における該人の体内温度であり、そしてλは、該フィルターの波長である請求の範囲6に記載の分光光度計

18. 該検出手段による検出の前に、通過帯域を超える周波数に人によって放出された該赤外エネルギーを変調するためのチョッパホイールと、該少なくとも一つの検出信号を増幅するための前置増幅器と、通過帯域を超える該周波数に中心がある帯域フィルターと、通過帯域を超える該周波数から該復調信号を復調する同期復調器とをさらに具備する請求の範囲6に記載の分光光度計。

19. 該処理手段が、比率 $R = (S_{ys \ L1} - D_{ias \ L1}) / (S_{ys \ L2} - D_{ias \ L2})$ を形成し、ここで、 S_{ys}

$L1$ が、該一つの波長における検出収縮期フェーズ信号であり、 $D_{ias \ L1}$ が、該一つの波長における検出拡張期フェーズ信号であり、 $S_{ys \ L2}$ が、該別の波長における検出収縮期フェーズ信号であり、そして $D_{ias \ L2}$ が、該別の波長における検出拡張期フェーズ信号である請求の範囲18に記載の分光光度計。

20. 該処理手段が、電圧示度からワット数の示度に該比 R を変換し、該チョッパホイールによって放出された赤外エネルギーのワット数を加算し、該体内温度と該チョッパホイールの間の温度差を決定し、これにより、該比 R の不連続性を除去する請求の範囲19に記載の分光光度計。

21. 光の血液における少なくとも一つの所定の成分の濃度を非侵襲的に測定する方法において、

人によって発生及び放出された赤外発光を検出する段階と、

該赤外発光検出段階において検出された赤外発光の発光点において該人の体温を検出する段階と、

該赤外発光検出段階において検出された該赤外発光から光の血液の少なくとも一つの所定の成分の赤外吸収を決定する段階と、

該温度測定段階において測定された該温度に対応する赤外発光を決定する段階と

、
該赤外発光検出段階において検出された赤外発光と、赤外発光決定段階において決定された赤外発光の関数として、該少なくとも一つの所定の成分の濃度を計算する段階とを具備する方法。

22. 人の心周期の心収縮期及び心拡張期フェーズと該赤外発光の検出を同期させる段階をさらに具備する請求の範囲21に記載の方法。

23. 該計算段階が、式

$$I/I_0 = e^{-CLX}$$

に従い、該少なくとも一つの所定成分の濃度Cを計算する段階を具備し、ここで、Lは、赤外発光の該点から検出点へのパス長であり、Xは、実験的に決定された消光率であり、Iは、検出された赤外発光であり、そしてI₀は、Planckの式

$$I_0 = T_R * \epsilon * \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)}$$

から定義された該発光点における該人体内の入射エネルギーであり、ここで、T_Rは、該少なくとも一つの所定成分を通過するフィルターの透過係数であり、εは、皮膚の放射率であり、C₁=3.74×10⁴、C₂=1.438×10⁴であり、Tは、該温度が検出された、赤外発光の該点における該人の体内温度であり、そしてλは、該フィルターの波長である請求の範囲21に記載の方法。

24. 人の血液における少なくとも一つの所定の成分の濃度を非侵襲的に測定する方法において、

少なくとも2.0μmのn個の異なる波長を含む波長範囲において人によって発生及び放出された赤外エネルギーを検出する段階であり、該赤外エネルギーは、該少なくとも一つの所定の成分によって別様に吸収された該n個の波長の各々におけるエネルギーを含み、これにより、各所定の成分は、該n個の波長の少なくとも一つにおいて赤外エネルギーを容易に吸収し、該n個の波長の別の波長において赤外エネルギーを最小に吸収し、該人によって放出され、該少なくとも一つの所定の成分によって選択的に吸収された該n個の波長における赤外エネルギーを表現する少なくとも一つの検出信号を出力する段階と、

該赤外エネルギーが該検出段階において検出される点において該人の体内温度を

測定する段階と、

該温度測定段階において測定された該体内温度に対応する赤外発光を決定する段階と、

該検出段階において検出された赤外エネルギーと赤外発光決定段階において決定された赤外発光の関数として該少なくとも一つの所定成分の濃度を計算する段階とを具備する方法。

25. 人の心周期の心収縮期及び心拡張期フェーズと人によって放出された該赤外エネルギーの検出を同期させる段階をさらに具備する請求の範囲24に記載の方法。

26. 該同期段階が、人の心周期の収縮期及び拡張期フェーズ中発生する心拡張及び心収縮期間隔を決定する段階を含み、これにより、該検出手段は、該心収縮及び心拡張期間隔中行われる請求の範囲25に記載の方法。

27. 該計算段階が、式

$$I/I_0 = e^{-CLX}$$

に従い、該少なくとも一つの所定成分の濃度Cを計算する段階を具備し、ここで、Lは、該赤外エネルギーが放出される点から該赤外エネルギーが検出される該点へのパス長であり、Xは、実験的に決定された消光率であり、Iは、該赤外エネルギー検出段階において検出された赤外発光であり、そしてI₀は、Planckの式

$$I_o = T_R * \epsilon * \frac{C_1}{\lambda^5 (e^{\frac{C_2}{\lambda T}} - 1)}$$

から定義された該赤外エネルギーが放出された該点における該人体内の

入射エネルギーであり、ここで、T_Rは、該少なくとも一つの所定成分を通過するフィルターの透過係数であり、εは、皮膚の放射率であり、C₁=3.74×10⁴、C₂=1.438×10⁴であり、Tは、該赤外エネルギーが放出された該点における該人の体内温度であり、そしてλは、該フィルターの波長である請求の範囲24に記載の方法。

28. 該濃度計算段階が、比率 $R = (Sys\ L1 - Dias\ L1) / (Sys\ L2 - Dias\ L2)$ を形成する段階を含み、ここで、 $Sys\ L1$ は、該一つの波長における検出収縮期フェーズ信号であり、 $Dias\ L1$ は、該一つの波長における検出拡張期フェーズ信号であり、 $Sys\ L2$ は、該別の波長における検出収縮期フェーズ信号であり、そして $Dias\ L2$ は、該別の波長における検出拡張期フェーズ信号である請求の範囲24に記載の方法。

29. 該濃度計算段階が、電圧示度からワット数の示度に該比 R を変換する段階と、赤外発光検出器のチョッパホイールによって放出された赤外エネルギーのワット数を加算し、該体内温度と該チョッパホイールの間の温度差を決定し、これにより、該比 R の不連続性を除去する段階とを含む請求の範囲28に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US95/15567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) A61B 5/00

US CL 128/633

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

US : 128/633, 664

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

NONE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 5,070,874 (BARNES ET AL.) 10 December 1991, see column 2 line 50 to column 4 line 48.	1-29
X	US, A, 5,190,039 (TAKEUCHI ET AL.) 02 March 1993, see column 6 line 46 to column 8 line 22.	1, 21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to undermind the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 JANUARY 1996

Date of mailing of the international search report

16 FEB 1996

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

ERIC F. WINAKUR

Telephone No. (703) 308-3940

フロントページの続き

- (72)発明者 ゴールドバーガー, ダニエル・エス
アメリカ合衆国コロラド州80301ボウルダ
ー・スイート102・ウオルナットストリー
ト4760・スクエア・ワン・テクノロジー内
(72)発明者 スターリング, バーンハード・ビー
アメリカ合衆国カリフォルニア州94526ダ
ンビル・エルビンタドロード882